

Biologiske lægemidler til behandling af ikkecancerrelaterede sygdomme

Overlæge Lone Skov & professor Klaus Bendtzen

Gentofte Hospital, Dermatologisk Afdeling, Rigshospitalet, Institut for Inflammationsforskning (IIR), og BioMonitor A/S, Symbion Forskerpark

Resume

Biologiske lægemidler er modificerede (poly)peptider fra levende organismer designet til at modulere en specifik biologisk proces. Inden for bioteknologien har der været en rivende udvikling af genteknologisk fremstillede lægemidler til behandling af mange immuninflammatoriske sygdomme. Vi beskriver her kort hovedtyperne af biologiske lægemidler, som anvendes ved disse sygdomme, og deres virkningsmekanismer og bivirkninger.

De senere år er vores viden om patogenesen ved mange sygdomme øget, og sammen med udviklingen inden for bioteknologien har dette ført til en rivende udvikling af nye genteknologisk fremstillede (rekombinante) lægemidler, de såkaldte biologiske lægemidler. Biologiske lægemidler er modificerede molekyler fra levende organismer designet til målrettet at modulere en biologisk proces. I denne oversigt vil vi kort beskrive de vigtigste ikkecancerrelaterede biologiske lægemidler, som især finder anvendelse til behandling af immuninflammatoriske sygdomme, herunder autoimmunsygdomme.

Metode

Litteratursøgning er fortaget i PubMed ud fra nyere artikler og forfatterens egne erfaringer med vægt på Ugeskriftets læsere lettilgængelige artikler.

Hovedtyper

Viden om biologiske processer kan anvendes til fremstilling af biologiske lægemidler, som modulerer en specifik biologisk

Faktaboks

Grupper af biologiske lægemidler til behandling af immuninflammatoriske sygdomme

Cytokiner, cytokinreceptorer og vækstfaktorer

Fusionsproteiner, fx receptor-immunoglobulin-konstruktioner

Monoklonale antistoffer (mAb)

- Kimære mAb (ca. 30% mus)
- Humaniserede mAb (ca. 10% mus)
- Humane mAb

proces. De kan inddeles i følgende hovedgrupper: rekombinante cytokiner, cytokinreceptorer og vækstfaktorer, fusionsproteiner bl.a. receptorantistofkonstruktioner og monoklonale antistof (mAb)-konstruktioner [1].

Rekombinante cytokiner, cytokinreceptorer og vækstfaktorer

Prototyperne er de tre typer interferoner (IFN), IFN- α , IFN- β og IFN- γ . De produceres typisk ved rekombinant DNA-teknik i colibakterier eller i hamsterovarieceller. Ikke alle typer rekombinante cytokiner indeholder den fulde humane aminosyresekvens eller samme glykosylering. Til gruppen findes også enkelte andre rekombinante proteiner som cytokinreceptorantagonister, der binder til receptoren uden at medføre aktivering, og rekombinante vækstfaktorer.

Fusionsproteiner

Disse lægemidler er typisk sammensat af ligandbindende del(e) koblet til en del af et immunoglobulin G (IgG)-molekyle, som indgår i effekten af proteinet og/eller stabiliserer fusionsproteinet in vivo. Typisk anvendes den konstante region (Fc) af immunoglobuliner i kombination med cytokiner, vækstfaktorer, enzymer eller den ligandbindende region af en receptor eller et adhæsionsmolekyle (Figur 1).

Monoklonale antistoffer

mAb er den største gruppe af biologiske lægemidler. Efter at det i 1975 blev muligt at fremstille mAb, gik der ti år, før det første murine mAb til behandling af patienter blev beskrevet [2]. I dag er det muligt at fremstille mAb med en større andel af humane peptidsekvenser, og i løbet af de seneste ti år er det blevet muligt, at fremstille såkaldt fuldt humane mAb [3].

Alle mAb, der i dag anvendes som lægemidler, er af typen

Faktaboks

Virkningsmekanismer ved biologiske lægemidler

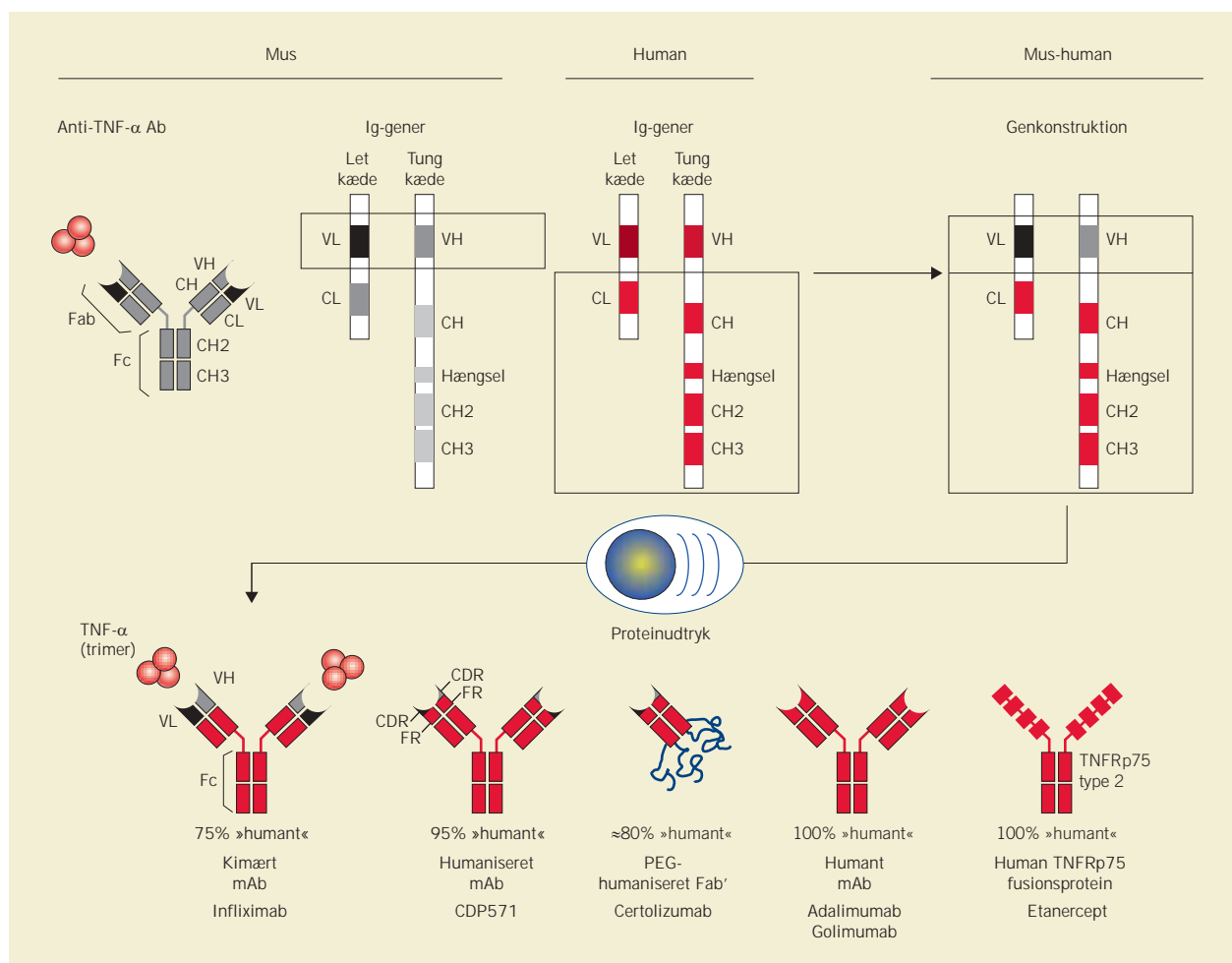
Depletering af patogenetisk betydende celler

Hæmning af leukocytrekruttering

Hæmning af cellekontakt, specielt interaktion mellem antigenpræsenterende celler og T-celler

Ændring af cytokinbalancen

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL



Figur 1. Eksempler på monoclonale antistof- (mAb) og receptorkonstruktioner, der er produceret ved rekombinant genteknologi. Her vises eksempler på biologiske lægemidler, som hæmmer tumornekrosefaktor (TNF)- α . Antistoffer er opbygget af to lette (L) og to tunge kæder (H) og består af henholdsvis en antigenbindende, variabel del (Fab) og en konstant del (Fc). De lette og tunge kæder opbygges af henholdsvis konstante dele (C) og variable dele (V). I mAb til human brug forsøger man at udskifte mest muligt af de murine peptidsekvenser med humane. Ved de humaniserede mAb er det kun *complementarity-derived regions* (CDR) og ikke *framework regions* (FR), som er murine. De murine komponenter af antistoffet er vist i grå/sort og de »humane« dele af antistoffet i rød. For at nedsætte *clearance* og i nogle tilfælde for at kamouflere særligt antigene peptidsekvenser hæftes der sommetider polyethylenglycol (PEG) på konstruktionerne. Ved fusionsproteiner anvendes der ofte Fc-regionen af et immunoglobulin i kombination med den ligandbindende del af den naturligt forekommende receptor.

IgG, oftest IgG1 [3]. Delvist humane mAb kaldes kimære eller humaniserede mAb. Kimære mAb indeholder typisk 20-30% murine peptidsekvenser, idet antistoffets to variable regioner (VH og VL) består af murine peptidsekvenser (Figur 1). Humaniserede mAb indeholder ca. 10% murine peptidsekvenser, da de hypervariable regioner (CDR) forsat er murine, mens resten af IgG-molekylet er af human oprindelse. Fuldt humane mAb indeholder derimod ingen murine sekvenser.

For at nedsætte *clearance* og i forsøget på at mindske immunogeniciteten er polyethylenglycol koblet til visse rekombinante cytokiner og antistoffer [4]. **Tabel 1** viser biologiske lægemidler registreret pr. november 2007 til behandling af ikkecancerrelaterede sygdomme.

Virkningsmekanismer

De her omtalte biologiske lægemidler har flere forskellige

virkningsmekanismer. De vigtigste er depletering af patogenetisk betydningsfulde celler, hæmning af leukocytrekruttering, hæmning af cellekontakt og ændring af cytokinbalancen.

Depletering af patogenetisk betydende celler anvendes primært ved cancersygdomme, men virkningen kan også benyttes ved behandling af patienter med en række immuninflammatoriske sygdomme. CD20 er et transmembrant protein, som primært findes udtrykt på modne B-lymfocytter og mange maligne B-celler; den findes ikke på stamceller eller på plasmaceller. Der er høj ekspresion af CD20 på modne B-celler, og CD20-molekylet internaliseres ikke ved binding af antistoffer mod CD20, hvilket menes at facilitere depletering af B-celler med anti-CD20-lægemidler både ved antistofmedieret cellulær cytotoxicitet, komplementafhængig cytotoxicitet og direkte induktion af programmeret celledød, apo-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Biologiske lægemidler til behandling af ikkecancerrelaterede sygdomme (registreret pr. november 2007).

Navn (handelsnavn)	Type	Virkning	Registeret indikation
Abatacept (Orencia)	Fusionsprotein	Binder til CD80/CD86 på antigenpræsenterende celler Hæmmer aktivering af CD28-bærende T-celler	RA (i kombination med MTX)
Abciximab (Reopro)	Kimært mAb	Binder til GP IIb-IIIa i trombocytmembraner Blokerer trombocyttaggregering	Supplement til forebyggelse af kardiale iskæmiske komplikationer ved PCI
Adalimumab (Humira)	Humant mAb	Binder til og neutraliserer frit og membranbundet TNF- α på en række celler og inducerer celledød	RA, spondylarthritis, psoriasisarthritis og Crohns sygdom
Alefacept (Amevive)	Fusionsprotein	Binder til CD2-molekyler på T-celler Hæmmer aktivering og inducerer T-celle-død	Psoriasis (USA)
Anakinra (Kineret)	Rekombinant IL-1-receptor-antagonist	IL-1-receptor-antagonist binder til IL-1-receptorer på en række celler Hæmmer aktivering af en række celler, f.eks. T-celler, osteoklaster og kondrocytter	RA
Basiliximab (Simulect)	Kimært mAb	Binder til IL-2-receptor- α /CD25 Hæmmer stimulering af T-celler	Induktion ved organtransplantation
Daclizumab (Zenapax)	Humaniseret mAb	Binder til IL-2-receptor- α /CD25 Hæmmer stimulering af T-celler	Induktion ved organtransplantation
Efalizumab (Raptiva)	Humaniseret mAb	Binder til CD11a på T-celler Hæmmer aktivering og migration	Psoriasis
Etanercept (Enbrel)	Fusionsprotein	Binder til og neutraliserer frit TNF- α og TNF- β	RA, spondylarthritis, psoriasisarthritis, psoriasis og juvenil idiopatisk arthritis
Interferon- α 2a (Pegasys) Interferon- α 2b (IntronA, PegIntron)	Rekombinante cytokiner	Hæmmer syntese af virusspecifikke proteiner. Stimulerer monocytter og makrofager Hæmmer proliferation af en række celler	Hepatitis B og C, visse leukæmier, MM
Interferon- β 1a (Rebif, Avonex) Interferon- β 1b (Betaferon)	Rekombinante cytokiner	Hæmmer syntese af virusspecifikke proteiner Stimulerer monocytter og makrofager Hæmmer proliferation af en række celler	MS
Interferon- γ (Imukin)	Rekombinant cytokin	Hæmmer syntese af virusspecifikke proteiner Stimulerer monocytter og makrofager	Kronisk granulomatøs sygdom
Infliximab (Remicade)	Kimært mAb	Binder til og neutraliserer frit og membranbundet TNF- α på en række celler og inducerer celledød	RA, spondylarthritis, psoriasisarthritis, psoriasis, Crohns sygdom og ulcerøs colitis
Natalizumab (Tysabri)	Humaniseret mAb	Binder til integrin α 4 β 1 på aktiverede T- og B-celler Hæmmer disse migration fra blodbanen	MS
Omalizumab (Xolair)	Humaniseret mAb	Binder til IgE. Hæmmer binding af IgE til højaffinitetsreceptoren (Fc- γ -RI)	Allergisk astma
Palivizumab (Synagis)	Humaniseret mAb	Binder til A-antigen-epitop på RSV Hæmmer virusfusion og -replikation	Profylakse mod RSV hos højrisikobørn
Ranibizumab (Lucentis)	Humaniseret mAb (fragment)	Binder til vaskulær endotelial vækstfaktor A samt isoformer. Hæmmer binding til receptor og dermed aktivering af endotelceller	AMD
Rituximab (MabThera)	Kimært mAb	Binder sig til CD20 på modne og præ-B-celler samt visse maligne B-celler. Medfører B-celledød	RA, MS, B-celle-lymfomer
Tocilizumab (Actemra)	Humaniseret mAb	Binder til IL-6-receptor α -kæde/CD126 Hæmmer IL-6-medieret aktivering af osteoklaster og B-celle-modning samt akutfaserespons	Castleman's disease (USA) RA (USA)

RA = reumatoid arthritis; MTX = methotrexat; mAb = monoklonale antistoffer; GP = glykoprotein; PCI = perkutan koronarintervention; TNF = tumornekrosefaktor; IL = interleukin; MM = multipelt myelom; MS = multipel sklerose; IgE = immunglobulin E; Fc = den konstante del af immunglobuliner; RSV = respiratorisk syncytialvirus; AMD = aldersrelateret maculadegeneration.

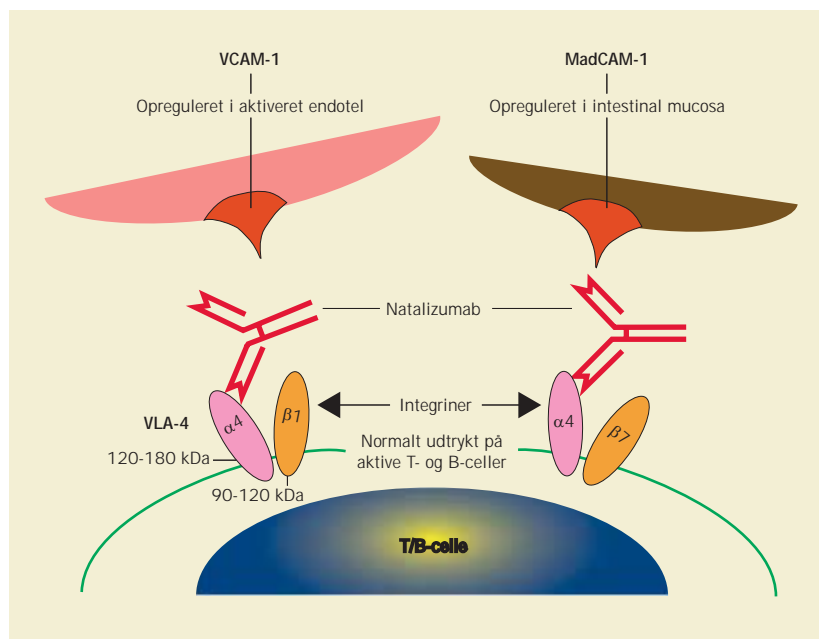
ptose [5, 6]. Et anti-CD20-mAb, rituximab, er i Danmark registreret til behandling af patienter med B-cellelymfomer, men det har også fundet anvendelse hos patienter med reumatoid arthritis (RA), og stoffet er under afprøvning ved en række andre autoimmunsygdomme [7]. Det gælder især sygdomme, hvor det er ønskeligt at hæmme (auto)antistofproduktion og B-cellernes funktion som antigenpræsenterende celler (APC).

Hæmning af leukocytrekuttering kan opnås med antistof-

fer, som hæmmer bindingen af leukocytter til blodkarrenes endotelceller, hvorved betændelsescellernes migration til vævet modvirkes. Et eksempel på et biologisk lægemiddel, som hæmmer leukocytrekuttering, er natalizumab, som først har fundet anvendelse ved multipel sklerose [8, 9]. Natalizumab er et humaniseret mAb af IgG₄-subklasse rettet mod α ₄-integrin, som sammen med β ₁-integrin udgør det såkaldte *very late appearing antigen* (VLA)-4/CD49d-adhæsionsmole-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Figur 2. Formodede virkningsmekanismer for natalizumab monoklonalt antistof (mAb). *Very late appearing antigen* (VLA)-4 er et adhæsionsmolekyle bestående af henholdsvis α_4 -integrin (α_4) og β_1 -integrin (β_1). VLA-4 findes på aktiverede T- og B-celler og binder til dets ligander *vascular cell adhesion molecule* (VCAM-1), som findes på aktiverede endotelceller og *mucosal vascular cell adhesion molecule* (MadCAM-1). Det humaniserede mAb, natalizumab, hæmmer selektivt bindingen af VLA-4 til dets ligander.



kyle (Figur 2). VLA-4 findes især på overfladen af aktiverede T- og B-celler, og binding til dets ligand, *vascular cell adhesion molecule* (VCAM)-1/CD106, som findes på aktiverede endotelceller, udgør et vigtigt tidligt stadium i T- og B-cellers migration fra blodbanen ved mange immuninflammatoriske processer. Som vist i Figur 2 blokerer natalizumab interaktionen mellem α_4 -integrin og VCAM-1, hvorved den perivaskulære inflammatoriske proces hæmmes [10, 11].

Hæmning af cellekontakt foregår typisk ved, at kontakten mellem T-celler og APC hæmmes. Derved modvirkes aktiveringen af T-cellerne. Hæmningen kan både være på grund af direkte interaktion mellem *major histocompatibility complex* (MHC)-molekylet og T-celle-receptoren (TCR), men også via en binding til kostimulerende molekyler eller adhæsionsmolekyler på cellerne. Et eksempel på et biologisk lægemiddel, som blokkerer kostimulering, er fusionsproteinet abatacept (Figur 3). Abatacept består af et immunoglobulin fusioneret til den ekstracellulære del af cytotoxisk T-lymfocyt-antigen (CTLA)-4/CD152-molekylet. CTLA-4 binder med stor affinitet til CD80/CD86 på APC, og abatacept hæmmer derved kostimulering af CD28-bærende T-celler og dermed aktivering og cytokinproduktion af T-cellerne [12]. Abatacept er registreret til behandling af anti-tumornekrosefaktor (TNF)-refraktær RA i kombination med methotrexat (MTX) [13].

Ændring af cytokinbalancen er p.t. det mest anvendte princip ved biologiske lægemidler, der er registreret til brug ved immuninflammatoriske sygdomme. TNF- α er et proinflammatorisk cytokin, som er opreguleret ved flere inflammatoriske lidelser herunder RA [14, 15]. Der findes TNF-receptorer på en lang række celler, og binding af TNF- α aktiverer og rekrutterer inflammatoriske celler til det sted, hvor TNF- α

produceres. Ud over en kraftigt øget produktion af inflammatoriske cytokiner herunder interleukin-1 (IL-1), inducerer TNF- α produktion af en række andre mediatorer, bl.a. prostaglandiner og matrixmetalloproteinaser, som indgår i lokal inflammation og vævsdestruktion [16].

Faktaboks

Faktorer af betydning for immunogeniciteten af biologiske lægemidler

Følgende kan øge risikoen

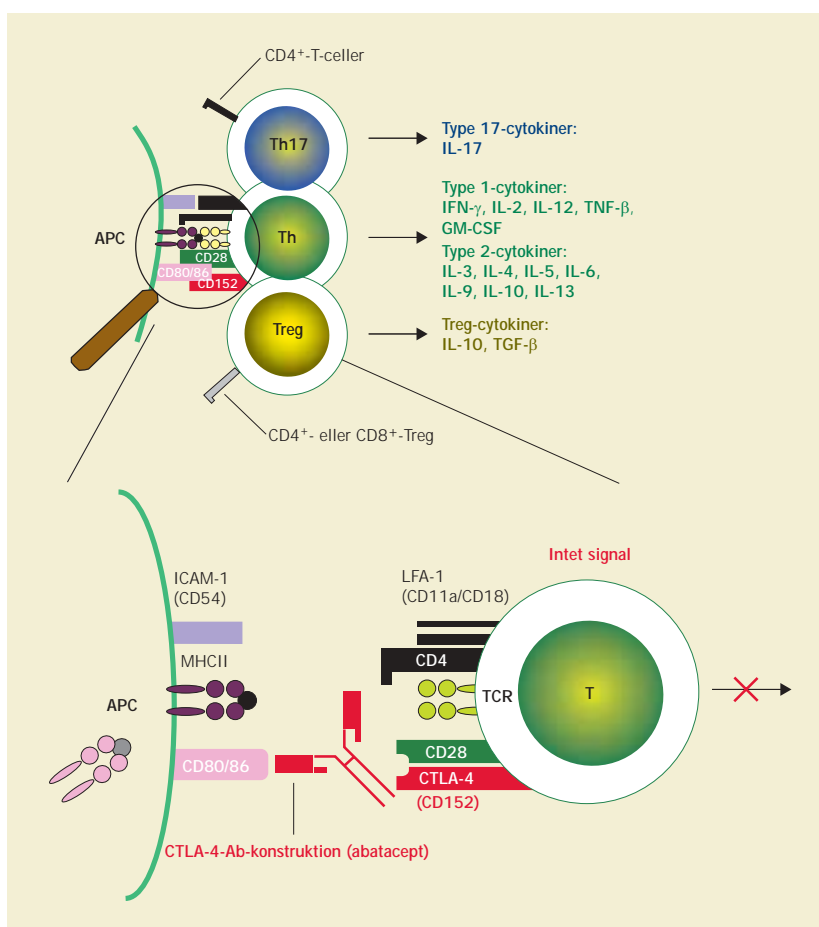
- Produktafhængige
 - Ikkehumane sekvenser
 - Manglende glykosylering, nonhuman glykosylering
 - Immunglobulinallotypi
 - Formulering (aggregering, urenheder)
- Patientafhængige
 - Autoimmunsygdom
 - Visse *major histocompatibility*-haplotyper
- Administrationsvej og -metode
 - Subkutan/intrakutan indgift
 - Repetitiv, hyppig indgift (»vaccination«)

Følgende kan nedsætte risikoen

- Anden immunsuppressiv behandling
 - Methotrexat og azathioprin (moderat effekt)
- Administrationsvej og -metode
 - Intravenøs behandling
 - Høj dosis
 - Faste og få intervaller

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Figur 3. Formodt virkningsmekanisme for abatacept monoklonalt antistof. Aktivering af T-celler (T), henholdsvis hjælper T-celler (Th) og regulatoriske T-celler (Treg) kræver binding til de antigenpræsenterende celler (APC) via vævstypemolekyle (MHC) og T-celle-receptor (TCR), men også binding af adhæsionsmolekyler (*intercellular adhesion molecule* (ICAM)-1/CD54, som binder til *leukocyte function-associated antigen 1* (LFA-1)) og andre kostimulerende molekyler. CTLA-4/CD152 er et signalmolekyle på T, som binder til CD80/CD86 på APC. Abatacept er et fusionsprotein bestående af den ekstracellulære del af den humane CTLA-4 fusioneret til humant immunglobulin G. Abatacept binder med stor affinitet til CD80/86 og hæmmer derved CD28-medieret kostimulering af T-cellerne. IL = interleukin; IFN = interferon; GM-CSF = *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*; TGF = *transforming growth factor*.



Tre produkter, som hæmmer TNF- α , er på markedet i Danmark, og flere er på vej (Figur 1). Etanercept er et fusionsprotein, hvori den ekstracellulære del af den ene af de to TNF-receptorer (TNF-R2) indgår. Fusionsproteinet binder til frit TNF- α og TNF- β og hæmmer deres binding til TNF-receptoren. Infliximab og adalimumab er henholdsvis et kimært og et humant mAb, der begge specifikt hæmmer binding af TNF- α til TNF-receptorerne. Begge stoffer binder desuden membranbundet TNF- α og medfører komplekttaktiveret lyses af de TNF-bærende celler *in vitro* og muligvis *in vivo*. Binding til membranbundet TNF- α og dermed lyses af cellerne kan forklare, at infliximab og adalimumab begge har effekt ved Crohns sygdom, men at etanercept ikke har [17].

Behandling med type 1- og type 2-IFN ændrer også cytokinbalancen. Type 2-IFN, IFN- γ , er specielt effektiv som cytokinmodulator, idet det er en kraftig aktivator af monocytter/makrofager, og stoffet stimulerer direkte og indirekte Th-celler [18]. Dette princip har været forsøgt ved atopisk dermatitis, desværre kun med delvis effekt [19].

Type 1-IFN, IFN- α og IFN- β , hæmmer vækst og differentiering af en række celletyper, en effekt der formentlig er central for stoffernes virkning ved multipel sklerose [20], og som

udnyttes ved behandling af visse, hovedsageligt endokrine tumorer.

Interferonerne, specielt type 1-IFN, har også antiviral effekt, idet de inducerer proteiner, som hæmmer virusreplikation i en række celletyper [21, 22].

Nogle biologiske lægemidler har flere virkningsmekanismer. Et eksempel er efalizumab, som er et humaniseret mAb mod CD11a; det er registeret til brug ved psoriasis [23]. CD11a udgør sammen med CD18 det såkaldte *leukocyte function-associated antigen 1* (LFA-1), som indgår både i binding af leukocytter til endotelceller, migration gennem endotel og stabilisering af kontakten mellem lymfocytter og APC (Figur 3). Binding af efalizumab til CD11a forhindrer binding af LFA-1 til dets ligand, *intercellular adhesion molecule-1/CD54*, hvorved både leukocytrekruttering og leukocyttaktivering hæmmes [24].

Generelle bivirkninger ved biologiske lægemidler

Biologiske lægemidler har som alle andre lægemidler bivirkninger, der er relateret til deres funktion. Men da de er biologiske produkter (polypeptider/proteiner) har de tillige bivirkninger, som ikke direkte kan forudsiges ud fra deres opbygning og funktion. Selv om de biologiske lægemidler har

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

vist sig at være relativt sikre på kort sigt, er der fortsat behov for på længere sigt at følge eventuelle bivirkninger nøje.

Generelle bivirkninger ved behandling med biologiske lægemidler kan være reaktion ved injektionsstedet, influenza-lignende symptomer og følgevirkninger forårsaget af den ønskede immuninflammatoriske modulation, f.eks. øget risiko for visse infektioner og for udvikling af visse tumorer. Der er indtil videre holdepunkter for, at de biologiske lægemidler på grund af deres meget målrettede effekter ikke medfører så udtalt immunsuppression som mange andre antiinflammatoriske lægemidler, f.eks. glukokortikoider (middel- og højdosis), azathioprin, MTX, ciclosporin m.fl. Kombinationsbehandling med biologiske lægemidler skal dog gives med forsigtighed, idet flere rapporter tyder på, at der er en betydelig øget risiko for immunsuppression [25].

Det er i det hele taget et problem ved udviklingen af nye biologiske lægemidler til mennesker, at der ikke altid findes tilstrækkeligt anvendelige in vitro-metoder eller dyremodeler til præklinisk testning. Et kendt eksempel på dette var fase I-afprøvningen af et mAb rettet mod CD28 (CD28 Super-MAB, TeGenero Immuno). Indgift af præparatet førte til multiorgansvigt hos de ellers raske forsøgspersoner på grund af massiv cytokinfrigivelse [26], en reaktion som ikke kunne forudses fra prækliniske studier [27].

Alle biologiske lægemidler er immunogene, hvilket kan føre til såvel T- som B-celle-reaktivitet (antistofdannelse) mod lægemidlerne med risiko for bivirkninger og reduceret eller ophævet virkning af lægemidlerne [28-30]. Der er således set bivirkninger, herunder Arthus' reaktion, anafylaktiske reaktioner og systemiske reaktioner ved fortsat immunisering. Flere faktorer bidrager til immunogeniciteten. Nogle er produktafhængige (ikkehumane sekvenser og manglende glykosylering samt aggregering øger risikoen), patientafhængige (autoimmunsygdom, særlige MHC-haplotyper er risikofaktorer), anden immunsuppressiv behandling (samtidig behandling med azathioprin eller MTX kan måske forsinke antistofudvikling) og administrationsvej og -metode (høj dosis givet intravenøst og med faste intervaller mindsker risikoen for antistofudvikling) [17, 28].

Produktion og administration af biologiske produkter ændres løbende, i håb om at man kan minimere antistofdannelsen. Dette har blandt andet ført til, at flere humaniserede og rent humane antistoffer er kommet til klinisk afprøvning. Behandling med biologiske lægemidler er særdeles kostbar, og resursspild pga. manglende effekt som følge af antistofdannelse erkendes nu af internationale lægemiddelorganisationer, f.eks. Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering, som et centralt problem [31].

Konklusion/perspektiv

Biologiske lægemidler har i løbet af de seneste ti år medført store fremskridt i behandlingen af mange immuninflammatoriske lidelser. Denne udvikling er kun lige begyndt, og talrige

nye produkter og indikationer er på vej. Udvikling og brug af biologiske lægemidler har ikke kun ført til nye behandlinger, men også øget vores viden om specifikke sygdomsmekanismer. Lægemidlerne er dog ikke uden bivirkninger, og disse er ikke altid forudsigelige. Det er derfor vigtigt at monitorere patienterne omhyggeligt og centralisere oplysninger om diagnose, behandling, virkning og bivirkninger. Indikationerne for anvendelse af biologiske lægemidler øges løbende, og da behandlingerne er særdeles kostbare, udgør de allerede et betydeligt resursemæssigt problem i sundhedsvæsenet.

Korrespondance: Lone Skov, Dermatologisk Afdeling, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: lskov@dadlnet.dk

Antaget: 11. april 2008

Interessekonflikter: Klaus Bendtzen har modtaget honorarer fra Wyeth og Schering-Plough. Lone Skov har modtaget honorarer fra Serono og Abbott. Taksigelse: Arbejdet er støttet af det Danske Bioteknologiske Program.

Litteratur

- Villadsen LS, Skov L, Baadsgaard O. Biological response modifiers and their potential use in the treatment of inflammatory skin diseases. *Exp Dermatol* 2003;12:1-10.
- Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495-7.
- Carter PJ. Potent antibody therapeutics by design. *Nat Rev Immunol* 2006;6:343-57.
- Kita Y, Rohde MF, Arakawa T et al. Characterization of a polyethylene glycol conjugate of recombinant human interferon-gamma. *Drug Des Deliv* 1990;6:157-67.
- Browning JL. B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:564-76.
- El Fassi D, Nielsen CH, Bendtzen K. Rituximab (MabThera) til behandling af aktiv reumatoid arthritis. *Ugeskr Læger* 2006;168:4079-81.
- Edwards JC, Cambridge G. B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2006;6:394-403.
- Miller DH, Khan OA, Sheremata WA et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003;348:15-23.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
- Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA. Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology* 2005;64:1336-42.
- Ravnborg M. Natalizumab (Tysabri). *Ugeskr Læger* 2007;169:3184-7.
- Ruderman EM, Pope RM. Drug insight: abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:654-60.
- Westhovens R, Cole JC, Li T et al. Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multi-centre randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1238-46.
- Husby G, Williams RC, Jr. Synovial localization of tumor necrosis factor in patients with rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 1988;1:363-71.
- Bendtzen K, Nielsen H, Petersen J. Behandling af reumatoid artrit med anti-TNF α antistof. *Ugeskr Læger* 1995;157:1689-90.
- Bendtzen K. Adalimumab til behandling af aktiv reumatoid artrit. *Ugeskr Læger* 2004;166:2552-4.
- Strand V, Kimberly R, Isaacs JD. Biologic therapies in rheumatology: lessons learned, future directions. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6:75-92.
- Schoenborn JR, Wilson CB. Regulation of Interferon-gamma during innate and adaptive immune responses. *Adv Immunol* 2007;96:41-101.
- Stevens SR, Hanifin JM, Hamilton T et al. Long-term effectiveness and safety of recombinant human interferon gamma therapy for atopic dermatitis despite unchanged serum IgE levels. *Arch Dermatol* 1998;134:799-804.
- Markowitz CE. Interferon-beta: mechanism of action and dosing issues. *Neurology* 2007;68:S8-11.
- Pang KR, Wu JJ, Huang DB et al. Biological and clinical basis for molecular studies of interferons. *Methods Mol Med* 2005;116:1-23.
- Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005;436:967-72.
- Lebwohl M, Tyring SK, Hamilton TK et al. A novel targeted T-cell modulator, efilizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2004-13.
- Cather JC, Cather JC, Menter A. Modulating T cell responses for the treat-

- ment of psoriasis: a focus on efalizumab. *Expert Opin Biol Ther* 2003;3:361-70.
25. Genovese MC, Cohen S, Moreland L et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1412-9.
 26. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med* 2006;355:1018-28.
 27. Stebbings R, Findlay L, Edwards C et al. "Cytokine storm" in the phase I trial of monoclonal antibody TGN1412: better understanding the causes to improve preclinical testing of immunotherapeutics. *J Immunol* 2007;179:3325-31.
 28. Bendtzen K. Problemer med klinisk brug af rekombinante proteiner. *Ugeskr Læger* 2003;165:4625.
 29. Ainsworth MA, Bendtzen K, Brynskov J. Tumor necrosis factor-alpha binding capacity and anti-Infliximab antibodies measured by fluid-phase radioimmunoassays as predictors of clinical efficacy of Infliximab in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007 (Epub ahead of print).
 30. Svenson M, Geborek P, Saxne T et al. Monitoring patients treated with anti-TNF-alpha biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1828-34.
 31. EMEA (European Medicines Agency). Concept paper on guideline in immunogenicity assessment of therapeutic protein. London, 2006:1-3. www.emea.europa.eu (april 2008).

Biologiske behandlinger af andre dermatologiske sygdomme end psoriasis

Overlæge Robert Gniadecki & overlæge Lone Skov

Bispebjerg Hospital, Dermatologisk Afdeling og Gentofte Hospital, Dermatologisk Afdeling

Psoriasis og psoriasisgigt er de eneste sygdomme inden for dermatologien, hvor effekten af biologisk medicin er blevet systematisk undersøgt i store prospektive, randomiserede og placebo-kontrollerede forsøg. Biologisk behandling er domineret af de tre godkendte tumornekrosefaktor α -blokkere (infliximab, etanercept og adalimumab) og efalizumab (et antistof mod lymfocytadhænsionsmolekyle CD11a, som hæmmer cellemigration og aktivering). Imidlertid har biologisk behandling også fundet en plads i terapien af andre inflammatoriske hudsygdomme, og formålet med denne oversigt er kort at resumere den nuværende status inden for dette felt.

Tumornekrosefaktor α -blokkere: adalimumab, infliximab og etanercept

Tumornekrosefaktor (TNF) α -blokkade er en effektiv strategi mod autoimmune sygdomme, som er medierede via Th1- og Th17-lymfocytter. Som eksempler (se **Figur 1**) kan nævnes pyoderma gangrænosum, en kronisk, behandlingsresistent, ulcererende hudsygdom med en immunpatogenese, som ligner Crohns sygdom. Før indførelsen af de biologiske behandlinger var behandlingen af pyoderma gangrænosum svær og krævede langvarig brug af systemisk glukokortikoid i kombination med immunosuppressiva som ciclosporin. Pyoderma gangrænosum responderer prompte på TNF α -antistoffer, hvilket er bekræftet i talrige kasuistikker [1]. Acne conglobata og hidradenitis suppurativa, som er patogenetisk relaterede

til pyoderma gangrænosum responderer også på anti-TNF α -behandling.

Behçets sygdom er sjælden i Danmark, men i Mellemøsten er den en af de hyppigste årsager til blindhed. Åbne studier med infliximab dokumenterer terapeutisk respons hos 50-80% af Behçet-patienterne, såvel på hud- som øjenlæsioner [2]. Kutane sarkoidose syntes også at respondere effektivt på anti-TNF α -behandling.

Erfaringer med behandling af psoriasis viser, at der er forskelle i effektiviteten mellem de forskellige anti-TNF α -midler. Samme fænomen forventes også ved de ovennævnte indikationer, og kun kliniske forsøg kan afsløre, hvilket præparat der har den mest fordelagtige *risk-benefit-ratio* for de enkelte indikationer. På nuværende tidspunkt bliver TNF α -antagonister kun anvendt til patienter, som ikke responderer på eller har kontraindikationer mod de gængse behandlinger.

Efalizumab

I et lille åbent studie og i flere kasuistikker rapporterede man

Biologiske lægemidler mod hudsygdomme

Virkning af biologiske lægemidler er bedst dokumenteret mod psoriasis

Tumornekrosefaktor- α -hæmmere anvendes endvidere mod andre alvorlige og sjældne hudsygdomme f.eks pyoderma gangrænosum

Anti-CD20 er lovende ved alvorlige autoimmune bulløse lidelser